

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 1 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592026

研究課題名(和文) 癌幹細胞マーカーCD133に着目した胆道癌の抗癌剤耐性解明と新規治療への応用

研究課題名(英文) Study of resistant mechanism to chemotherapeutic agents of CD133 expression in biliary tract cancers

研究代表者

味木 徹夫(AJIKI, TETSUO)

神戸大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：80379403

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：胆道癌に対する集学的治療は抗癌剤が中心であるが、その奏効率は低い。この理由として癌幹細胞の関与を仮説とし、研究を行なった。癌幹細胞マーカーCD133に着目し、胆道癌での発現を検討すると、高悪性度の胆管癌では、約20%の癌細胞に発現を認めるのに対し、低悪性度の胆管内乳頭状腫瘍(IPNB)では全く発現が見られなかった。また、抗癌剤投与後に癌が縮小し、手術可能となった症例を検討すると、遺残癌細胞では約80%にCD133の発現を認めた。これらは、CD133発現が胆道癌の悪性度や抗癌剤耐性に重要であることを示した。また、CD133発現陽性、CD133発現陰性の胆道癌細胞株の樹立に成功した。

研究成果の概要(英文)：Systemic chemotherapy is usually indicated for patients with advanced biliary tract (BT) cancer, but response rates of chemotherapeutic agents for this tumor is quite low. We hypothesized that the low response rate is related to the existence of cancer stem cells. We examined CD133 expression, a cancer stem cell marker, in biliary tract cancers. While no CD133 expression was observed in IPNB (low malignant tumor of BT) tumor, about 20% of cancer cells in conventional bile duct cancer cells expressed CD133. Moreover, about 80% of cancer cells of resected BT cancer cases after chemotherapy showed CD133 expression. These results indicated that CD133 expression might be highly related to malignant potential of BT cancers or the resistance to the chemotherapeutic agents. In addition, we succeeded in establishing both of CD133 positive and CD133 negative cancer cell lines from resected BT cancer cases.

研究分野：消化器外科学

キーワード：胆道癌 癌幹細胞 CD133

次に抗癌剤投与が奏効し、切除不能例が結果的に切除にいたった胆嚢癌症例につきCD133発現を検討した。抗癌剤投与後の切除材料では、CD133発現陽性細胞は80.9%と極めて高い値を示した。この結果は、抗癌剤耐性を示すCD133陽性細胞の部分が、組織学的にviableな部分として遺残、増殖した結果と考えられた(村上、味木、他、癌と化学療法、40, 1744-6, 2013)。

(3) 樹立癌細胞株の胆道同所性移植モデルでの分子生物学的病態解析

CD133発現陽性樹立細胞および、CD133発現陰性樹立細胞(KBDC-11)のヌードマウス移植が可能であることを確認した。抗癌剤治療前後に変動する因子に関しては、現在研究中である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計5件)

Ohtsubo I, Ajiki T, Hori Y, Murakami S, Shimizu K, Itoh T, Shimizu M, Fukumoto T, Ku Y. Distinctive expression of CD133 between intraductal papillary neoplasms of the bile duct and bile duct adenocarcinomas. Hepatol Res, 査読有、42, 2012, 574-582.

村上 冨、味木 徹夫、篠崎 健太、吉田 優子、大坪 出、岡崎 太郎、後藤 直大、浅利 貞毅、新関 亮、木戸 正浩、松本 逸平、福本 巧、具 英成. 切除不能胆嚢癌に対し化学療法施行後に切除を施行した1例。癌と化学療法、査読有、40, 2013, 1744-1746.

Murakami S, Ajiki T, Hori Y, Okazaki T, Fukumoto T, Ku Y. Establishment of a novel cell line from intraductal papillary neoplasm of the bile duct. Anticancer Res, 査読有、34, 2014, 2203-2209.

味木 徹夫、岡崎 太郎、村上 冨、吉田 優子、篠崎 健太、大坪 出、松本 逸平、福本 巧、具 英成. 非切除胆道癌に対し化学療法施行後に切除に至った症例の検討。癌の臨床、査読有、58, 2012, 273-279.

村上 冨、味木 徹夫、岡崎 太郎、松本拓、吉田 優子、篠崎 健太、後藤 直大、浅利 貞毅、新関 亮、木戸 正浩、松本 逸平、福本 巧、具 英成. 肝内胆管癌再発例に対する再切除の可能性。癌と化学療法、査読有、41, 2014, 1468-1470.

〔学会発表〕(計6件)

村上 冨、味木 徹夫、堀 裕一、篠崎 健太、吉田 優子、大坪 出、岡崎 太郎、松本 逸平、福本 巧、具 英成: 粘液産生胆管腫瘍(IPNB)からの細胞株樹立、第113回日本外科学会、2013. 4.11、博多(福岡県)

味木 徹夫、村上 冨、岡崎 太郎、大坪 出、吉田 優子、篠崎 健太、堀 裕一、松本 逸平、新関 亮、木戸 正浩、福本 巧、具 英成: 癌幹細胞マーカーCD133の発現からみたIPNBと膵IPMNの類似性、第25回日本肝胆膵外科学会、2013. 6.14、宇都宮(栃木県)

味木 徹夫、岡崎 太郎、村上 冨、吉田 優子、篠崎 健太、松本 拓、松本 逸平、新関 亮、浅利 貞毅、木戸 正浩、福本 巧、具 英成: 非切除振興・再発胆道癌に対する2次治療としてのS-1投与の役割、第51回日本癌治療学会、2013. 6.14、京都(京都府)

味木 徹夫、岡崎 太郎、村上 冨、吉田 優子、篠崎 健太、松本 拓、松本 逸平、新関 亮、浅利 貞毅、後藤 直大、木戸 正浩、福本 巧、具 英成: 非切除進行、再発胆道癌に対するGEM、S-1段階的治療の成績、第100回日本消化器病学会、2014. 4.26、東京(東京都)

味木 徹夫、上野公彦、沢 秀博、大坪 出、村上 冨、吉田 優子、篠崎 健太、木戸 正浩、新関 亮、外山 博近、松本 逸平、堀 裕二、福本 巧、具 英成: 非切除胆道癌に対し化学療法施行後に切除に至った症例の検討、第112回日本外科学会、2012. 4.12、千葉(千葉県)

味木 徹夫: 膵胆道癌幹細胞に着目した抗癌剤耐性解明と新規治療法の開発、第4回次世代シグナル伝達医学グローバルCOE研究討論会、2012. 7.9、淡路島(兵庫県)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

味木 徹夫(AJIKI, Tetsuo)

神戸大学・医学部附属病院・特命教授
研究者番号：80379403

(2)研究分担者

堀 裕一 (HORI, Yuuichi)
神戸大学・保健学研究科・教授
研究者番号：80248004

具 英成 (GU, Eisei)
神戸大学・医学研究科・教授
研究者番号：40195615